

[Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)
[First Hit](#)

[Generate Collection](#)

L10: Entry 8 of 11

File: JPAB

May 28, 1982

PUB-NO: JP357085319A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 57085319 A

TITLE: AGENT FOR DENTAL CARIES

PUBN-DATE: May 28, 1982

INVENTOR-INFORMATION:

| NAME | COUNTRY |
|-----------------|---------|
| NANBA, TSUNEO | |
| HATTORI, YUKIO | |
| KYOZUKA, MASAGO | |

ASSIGNEE-INFORMATION:

| NAME | COUNTRY |
|-------------------------|---------|
| TSURUI YAKUHIN KOGYO KK | |

APPL-NO: JP55161091

APPL-DATE: November 16, 1980

INT-CL (IPC): A61K 35/00; A61K 35/78

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide an agent for preventing or inhibiting the progress of dental caries and containing the extract of KOBOKU (bark of Magnolia officinalis REHD. et WILS.), OREN (rhizome of Coptis chinensis FRANCH.) etc. or magnolol and honokiol which are the active components of the above extract.

CONSTITUTION: The objective agent contains the extract of KOBOKU, OREN, GOBAISHI (gall of Rhus chinensis MILL), GENNOSHOKO (whole grass of Geranium thunbergii SIEB. et ZUCC.), OBAKU (bark of Phellodendron amurense RUPR.), etc. and/or their active components (e.g. magnolol or formula I, honokiol of formula II, berberine, etc.). The agent inhibits remarkably the growth of Streptomyces mutans which is a cariogenic bacterium having the strongest cariogenicity. The agent has somewhat milder activity than erythromycin, and lower side effects than antibiotic substances, and is suitable for administration for a long period. It also exhibits remarkable effect at a low concentration in a short time. Administered directly in the oral cavity, or by mixing with tooth paste, or in the form of troche or sublingual tablet.

COPYRIGHT: (C)1982, JPO&Japio

[Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭57-85319

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 35/00
35/78
// (A 61 K 35/78
31/05)

識別記号
ACK
ADZ

府内整理番号
7138-4C
7138-4C
6408-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)5月28日
発明の数 1
審査請求 有

(全 4 頁)

④ 銀歯用剤

② 特 願 昭55-161091
② 出 願 昭55(1980)11月16日
特許法第30条第1項適用 昭和55年9月30日
発行日本生薬学会第27回年会講演に発表
⑦ 発明者 難波恒雄
富山市五福末広町2556番地の4
富山県職員住宅1の104

⑦ 発明者 服部征雄
富山県射水郡小杉町南大閣山2
番地の1富山医科大学職員宿舎
4の401
⑦ 発明者 経塚真砂
富山市五福5区1898番地
⑦ 出願人 鶴居薬品工業株式会社
富山県東砺波郡福野町野尻457
番地の1

明細書

(発明の名称) 銀歯用剤

(特許請求の範囲)

1. 厚朴、黃連、五倍子、ゲンノショウコ、銀杏葉、白芨、黃柏、良姜、白頭翁、十葉、夏枯草、丹参、大黃、乳香、知母、防己、黃芩、クマザサ、大風子、紫根、威靈山、白芍、細辛、冬虫夏草、南天葉、苦蘗、陳皮、淡竹葉、辛夷、金銀花、廣木香、胡黃連、丁香、桂皮、牡丹皮、~~牛~~海當帰、馬齒莧、艾葉、ウワクルシ、~~エキス~~タバコ(又は)、茵蔯蒿、猪苓、茯苓及び(又は)吳茱萸の有効成分より成る銀歯用剤

2. 有効成分がマグノロール、ボノキオール及び(又は)ベルベリンであるところの特許請求の範囲第1項に記載の銀歯用剤

(発明の詳細な説明)

本発明は銀歯用剤、すなわち銀歯を予防し又はその進行を阻止する口腔用剤に関するものである。

銀歯は一般に虫歯と呼ばれているもので、歯が限局性かつ進行性に破壊される疾患であってその罹患率は極めて高く、現代における公衆衛生上の重要な問題となっている。

さて近年の研究結果によれば銀歯の原因は食物中の蔗糖がある種の口腔内連鎖球菌の作用により変化をうけ不溶性かつ粘着性の

グルカン(D-グルコースから成る多糖類)が生成されることに難を発するとされている。すなわちこのようにして生成されたグルカンのために菌が歯面に付着し増殖し、細菌の巣である歯垢を形成する。この過程が銀歯の第一段階であり、次いでこの歯垢をベースとしてその中の細菌が、糖発酵により產生する酸により歯の組織を脱灰させ銀歯を進行させてゆくのである。

銀歯の本質と生因がこのように感染症であるため、その予防及び進行防止のためにはそもそも原因となる口腔内連鎖球菌の撲滅が必要とされる。

ところでこのような銀歯原性細菌としては *streptococcus mutans*、*S. sanguis*、*S. sobrinus*、*S. mitis* などが知られており中でも *S. mutans* は最も強い銀歯原性を有することが判明している。すなわち本菌の健性状として歯面付着能(蔗糖要求性)、菌体凝聚反応(高分子量デキストラン発酵性)、及びソルビット・マンニクト発酵による乳酸産生能が知られており、以上の性状は銀歯発発に関与するところ極めて大きい。

さて銀歯防止のためにこれら口腔内菌を駆逐しようとする試みは多く成されており、たとえばペニシリンやエリスロマイシンなどの抗生素、細胞壁溶解酵素、クロルヘキシジンなどの殺菌剤が実際にもある程度試みられている。しかしこれらのものは口腔

内及び腸内細菌叢の擾乱により自然の細菌バランスの崩壊その他
の副作用を随伴し、これは抗生素質において特に著しく、要する
にこゝに掲げたものはいずれも広く用いられるには到っていない。
以上の結論として耐性防止のためには目下のところこれといった
決め手がなく、現在のところは物理的清掃法による予防法は確立
されていないといつても過言ではないのである。

本発明者らはこの点に想いをいたし、和漢薬による耐性の予防
及び進行防止をめざして種々研究の結果、若干の和漢薬にすぐれた
耐性原性細菌殺菌作用のあることを見出し、さらにその有効成
分等を解明し本発明を完成した。以下、その研究の過程及びその
結果としての本発明の内容とを説明する。

まず第一段階として、本発明者らは従来よりなんらかの抗菌作
用が報告されている數十種の和漢薬をえらび、そのメタノール、
50% メタノール及び水抽出エキスについてペーパーディスク
法により *S. mutans* 菌の感受性試験を行った。対象菌株としては
本菌の7種の血清型のうち日本人に多いC型とd型を使用した。
なお判定はペーパーディスク直径8mmに対し阻止円直径9mm以下
を(-)、9mm以上を(+)とし、5段階エキス濃度(+)から(+++++)
までの判定を行った。その結果のうち良好な成績のものを第1表
に示す。なお第1表の生薬ごとの各行において上段はC型、下段
はd型に対するデータである。

第 1 表

| | メタノール エキス | 50%メタノール エキス | 水エキス |
|---------|--------------|-----------------|----------|
| 唐 厚 朴 | +++++ +++ | +++++ +++ | ++ ++ |
| 和 厚 朴 | +++ ++ | +++ ++ | + |
| 黄 道 | +++ ++ | ++ ++ | ++ ++ |
| 五 倍 子 | +++ ++ | ++ ++ | ++ - |
| ゲンノショウコ | +++ ++ | ± + | + |
| 銀 杏 葉 | +++ ++ | + | + |
| 白 茄 | +++ ++ | - - | - - |
| 黄 柏 | ++ ++ | ++ ++ | ++ ++ |
| 良 草 | ++ ++ | ++ - | - - |
| 白 草 | ++ ++ | - - | - - |
| 十 葉 | +++ ++ | ++ ++ | - - |
| 夏 估 草 | +++ ++ | ± + | - - |

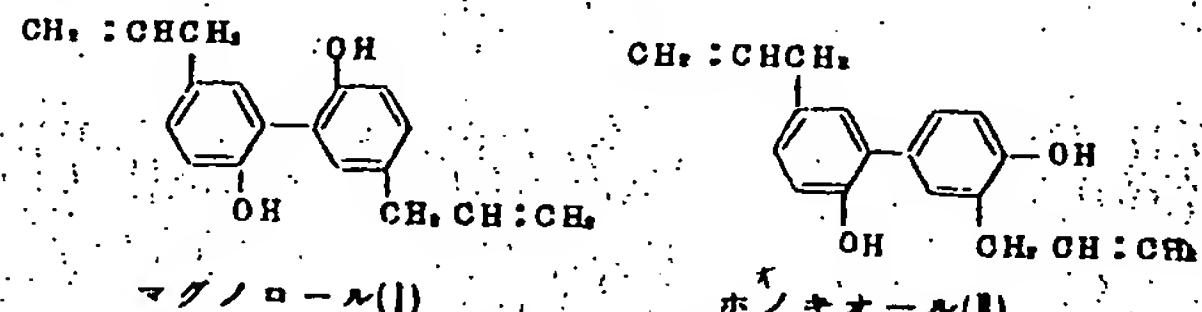
| | | | |
|-------|----------|----------|----|
| 丹 参 | ++ ++ | ± - | - |
| 大 黄 | ++ + | + | ++ |
| 乳 香 | + | + | - |
| 知 母 | - | - | - |
| 防 已 | + | - | - |
| 黄 苓 | + | - | - |
| 葛 苓 | ++ ++ | - | - |
| クマザサ | ± ± | ++ ++ | - |
| 大 風 子 | + | - | - |
| 紫 根 | - | ++ ++ | - |
| 成 錦 山 | + | - | - |

なお煩を避けるためこゝには省略するが、特許請求の範囲に記載
の白芍から呉茱萸についても、とくにd型菌株に対しては優れた
効果を示した。

さて被検生薬のなかでは上表に示すように唐厚朴及び和厚朴が
特にすぐれた作用を示し、またこの実験においては全体を通じメ
タノールエキスが優秀な結果を与えている。以上の事実を念頭に

おき、厚朴について更に詳細な研究を行った。

すなわちまず唐厚朴のエーテルエキスを常法に従って粗画分に
分画し、各画分についてペーパーディスク法で検索したところ
性画分に耐性原性菌に対する殺菌活性が認められた。一方、厚
朴にはフェノール系化合物主な活性物質としてマグノール(I)
及びボノキオール(II)が含有されていることは公知(薬学雑誌 50,
183, 1930 及び 93, 422, 1973)であるので、この両物
質についてさらに検討したところ *S. mutans* の7種の血清型のす
べてについて(I)(II)の何れもが殺菌作用を示すことを見出した。



次いで唐厚朴の他の溶媒によるエキスや、さらには和厚朴の諸
エキス類についても *S. mutans* 菌に対する殺菌作用を検し、その
ほか黄連の抗菌成分たるペルベリンやさらには *S. mutans* に対し
殺菌作用をもつことが知られている抗生素質エリスロマイシンに
ついてもまた殺菌作用の比較実験を行った。

すなわち和厚朴のメタノール、エーテル及び水エキス；唐厚朴
と黄連のメタノール及び水エキス；それにマグノロール、ボノキ

オール、ペルベリン及びエリスロマイシンをえらび、これらのが *S. mutans* の 7 つの血清型 (a ~ g 型) に対しいかなる抗菌力を示すかをペーパーディスク法で比較した。なおエキスでは 1.2%、化合物では 0.06% を添加した場合の最大阻止円直径をもって抗菌活性を判定した。その結果を第 2 表に示す。

| 濃度 (mg/ディスク) | 最大阻止円直径 (mm) | | | | | | |
|-------------------|--------------|------|------|------|------|------|------|
| | a 型 | b 型 | c 型 | d 型 | e 型 | f 型 | g 型 |
| メタノールエキス | 1.2 | 1.34 | 1.44 | 1.40 | 1.17 | 1.56 | 1.60 |
| 和厚朴 エーテルエキス | 1.2 | 1.52 | 1.53 | 1.65 | 1.35 | 1.61 | 1.71 |
| | 水エキス | 1.2 | 9.2 | - | 9.1 | 8.6 | 10.1 |
| 唐厚朴 水エキス | 1.2 | 1.78 | 15.5 | 1.85 | 15.8 | 18.8 | 21.3 |
| 唐厚朴 メタノールエキス | 1.2 | 1.28 | 10.0 | 1.33 | 1.02 | 1.43 | 1.47 |
| 實 水エキス | 1.2 | 1.67 | 1.63 | 1.65 | 1.75 | 1.79 | 1.84 |
| 水エキス | 1.2 | 1.41 | 11.8 | 1.27 | 11.8 | 14.8 | 14.2 |
| マグノロール ホノキオール | 0.06 | 1.81 | 1.60 | 1.65 | 1.75 | 1.79 | 2.06 |
| ホノキオール ペルベリン | 0.06 | 1.85 | 1.51 | 2.04 | 1.64 | 2.00 | 2.09 |
| ペルベリン エリスロマイシン | 0.06 | 1.01 | 10.9 | 9.9 | 9.6 | 9.8 | 10.5 |
| エリスロマイシン | 0.06 | 3.63 | 3.74 | 3.65 | 3.92 | 4.05 | 3.64 |

以上の第 1 表及び第 2 表の結果は厚朴 (和厚朴、唐厚朴その他を含む)、黄連、五倍子、ダンノショウコ、銀杏葉、白芨、黄柏、良姜、白頭翁、十蒸、夏枯草、丹参、大黄、乳香、知母、防己、黄芩、クマザサ、大風子、紫根、威靈山、白芍、細辛、冬虫夏草、南天葉、苦蘗、陳皮、淡竹葉、辛夷、金銀花、廣木香、胡黃連、丁香、桂南桂皮、牡丹皮、連翹當帰、馬齒莧、艾葉、クワウルイ、茵蔯蒿、豬苓、茯苓及び (又は) 興葉黃の抽出エキス、さらにはそれらの構成々分であるマグノール、ホノキオール及びペルベリンは、齧蝕の原因である *S. mutans* 菌の生育を顕著に阻止することを明白に示すものである。したがってこれらは齧蝕用剤、すなわち齧蝕の発生及び進行を阻止する口腔用剤として極めて有用であることがわかる。

しかもその作用は、公知のエリスロマイシンに比しやゝ緩和ではあるが、エリスロマイシンが抗生素であるための副作用 (たとえば体内の細菌の自然バランスの攢らん、耐性菌の出現など) のため長期の連用に難があるのに対し、本発明の齧蝕用剤は生薬剤であるか又は生薬起源の物質であるため忌むべき副作用が少いため臨床応用上の不安が大いに軽減される。ことに齧蝕用剤はその性質上、連続的又は間けつ的のいずれにせよ長期間にわたり投与されることが多いため、副作用のおそれの少い本発明の齧蝕

用剤は実用上極めて有用なものと期待される。特に厚朴、唐厚朴その他を含む和厚朴、エーテルエキス、水エキス、メタノールエキスは、濃度 1.2 mg/ディスク で *S. mutans* 菌の各血清型 (a ~ g 型) に対する最大阻止円直径が 10 mm 以上である。また本発明の齧蝕用剤は低濃度かつ短時間で歯原性細菌に対し殺菌力を示すが、これまた本発明のすぐれた特徴である。この点について以下に説明する。

たとえばブイヨン培地希釀法により *S. mutans* 菌に対するペルベリンの最小増殖阻止濃度を求める 6.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という低濃度であった。さらにマグノロール及びホノキオールは共に 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という極めて低濃度で *S. mutans* 菌の増殖を阻止することがわかった。

またマグノロール及びホノキオールを 70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で *S. mutans* 菌 (C 型菌株) に作用させ、作用時間と抗菌効果との関係をしらべたところ、両化合物の抗菌作用は殺菌的 (bactericidic) であってわずか 2 分間の接触で迅速に殺菌作用を発揮することがわかり、すべての菌を完全に死滅させるには 10 分間の接触で充分であることが判明した。

以上に述べたような本発明の齧蝕用剤が低濃度かつ短時間で顕著な効果を奏するという事実は、本品が臨床応用上たいへん有用であることを如実に示すものである。

なお本発明において使用される生薬及びそのエキスならびに化合物はその幾つかは抗菌作用を有することがすでに知られている。

しかしそれらはいずれも大腸菌、赤痢菌、結核菌、黄色ブドウ状球菌などの病原菌に対する報告にとどまるものであって、本発明のように歯蝕の根本原因をなすところの *S. mutans* ICに対する抗菌作用については全く報告されていない。加うるにこの *S. mutans* 菌は Lancefield による連鎖状球菌の分類のいずれにも属しないところの特異な菌種であることも鑑み、本発明は公知の知識からは予見や推測することのできなかったところの新規、有用かつ進歩性ある発明を構成するものである。

本発明の歯蝕用剤は単独に用いても良いし、混合して用いても良い。たとえば漆朴のエーテル又はメタノールエキス単独でも良いし或連エキスと併用しても良い。必要に応じマグノロール及び(又は)ホノキオールを添加しても良い。むろんマグノロール、ホノキオール又はベルベリンの純品を単独又は混合して用いても良く、これらも当然本発明の範囲に包含されるものである。

本発明による歯蝕用剤はこれをそのままの形態で直接に口腔内に適用しても良いし、又は他の口腔剤たとえば歯磨に混じて用いても良い。必要に応じトローチ、舌下錠その他の適宜な形態としても差し支えない。

用量は第1表及び第2表の結果から得られるところの適切な量を用いるのが良いが適用中の損失(たとえば歯磨に混じたときは

かなりの量が口涎と共に依り流失する)を考慮しやゝ過剰量を用いるのが望ましい。そして本発明の歯蝕用剤は前述のように副作用がほとんど認められないため、過剰量投与による悪影響はまず考えられず安心して使用できる。

以下に本発明の実施の態様の例示として若干の実施例を示す。

むろんこれらは説明のための單なる例示であり、従って本発明がこれらの実施例のみに制限されることを意味するものではない。

実施例1

和厚朴を粉碎しエーテルで冷浸し、得られたエーテルエキスを常法に従って酸性、中性及びアルカリ性画分に分画する。その酸性画分をとり、市販のペースト状歯磨に練合し製品とする。

実施例2

前記実施例の酸性画分にカラムクロマト処理を行ってマグノロール及びホノキオールを単離する。これをアセチルの少量に溶解し、これに水及び溶解補助剤を添加し含嗽剤とする。

以上

特許出願人 鶴居薬品工業株式会社